

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2518 号

論文審査担当者

氏名 Ni Yinhua

主査 原田 憲一

副査 井上 啓

篁 俊成



学位請求論文

題 名 Prevention and Reversal of Lipotoxicity-Induced Hepatic Insulin Resistance and Steatohepatitis in Mice by an Antioxidant Carotenoid, β -Cryptoxanthin
抗酸化カロテノイド β -クリプトキサンチンは肝臓のインスリン抵抗性及び脂肪
肝炎を予防・抑制する

掲載雑誌名 Endocrinology 第 156 巻第 3 号 987 頁～999 頁
平成 27 年 03 月掲載

肝臓への異所性脂肪蓄積に伴い脂質過酸化は増大し、細胞変性や炎症、線維化が生じ非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) は発症・進展する。我々は、このような個体の脂質過剰状態を反映したリポトキシック NASH モデルを作成し、インスリン抵抗性や過剰なストレス応答の NASH 病態への密接な関与を明らかにしてきた。しかし、近年の無作為化割付試験の成績では、既存のインスリン抵抗性改善薬等の NASH への有効性は乏しく、その薬物療法は確立されていない。一方、果物や野菜に含まれる主要なカロテノイドである β -クリプトキサンチン (CX) は、抗酸化作用や抗炎症作用等の多彩な生体調節機能を有している。本邦の疫学研究において、CX の血中濃度と肝機能値及び HOMA-IR との間に負の相関があることが示されており、CX の非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) に対する予防・抑制効果が示唆される。そこで我々は、高コレステロール高脂肪 (CL) 食負荷によるリポトキシック NASH モデルに対する CX の発症予防及び治療効果を検討した。CX は、高脂肪食負荷による単純性脂肪肝の発症を抑制した。次に、12 週間の CX の投与により、CL 群のインスリン感受性は増大し、肝臓の過酸化脂質の蓄積及び炎症、線維化は減少し、インスリンシグナルの亢進、M1 マクロファージの蓄積及び星細胞の活性化の減弱を伴っていた。肝臓の網羅的発現遺伝子解析では、CX により、抗原提示やマクロファージ活性化等の自然免疫遺伝子群の協調的な発現改善がみられたが、脂質代謝遺伝子群の発現変動は乏しかった。フローサイトメトリー解析では、CX は肝臓のマクロファージ/Kupffer 細胞数と T 細胞数を減少させ、M2 優位にマクロファージの極性を転換させた。また、単離マクロファージにおいて、CX は、容量依存性に、LPS 刺激下における M1 マーカーの遺伝子発現を抑制する一方、IL-4 刺激下における M2 マーカーの遺伝子発現を増強した。さらに、進行した NASH に対し CX を 12 週間投与したところ、脂肪化、炎症、線維化を抑制し、CX の NASH への治療効果を認めた。CX は、肝臓のマクロファージ/Kupffer 細胞を M2 優位にシフトする自然免疫への作用を一部に介し、インスリン抵抗性を軽減し、NASH を予防・抑制する。CX は、NASH の予防および治療に有効な生理活性物質として期待される。

審査結果：本研究は NASH 動物モデルを用いた抗酸化カロテノイド(β -クリプトキサンチン)の作用機序に関する基礎的内容であり、NASH 患者に対する β -クリプトキサンチンの有効性が期待され、医学博士の学位授与に相当する秀作と高く評価した。